

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Лапин О.М.<sup>1</sup>, Мишланов В.Ю.<sup>2</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>2</sup>, Юнусов Е.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное образовательное учреждение Пермского края «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия (614107, Пермь, ул. Ким, 2), e-mail: hosp4perm@mail.ru

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия, (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: rector@psma.ru

Требованием современных рекомендаций лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении тромболитической терапии является оценка эффективности фибринолиза с последующей незамедлительной или отсроченной коронароангиографией. У данной категории больных при поступлении в стационар проведена оценка неинвазивных критериев эффективности догоспитального тромболизиса с последующим исследованием коронарного кровотока по данным коронароангиографии. После выполнения тромболизиса у 83 % больных отмечено купирование болевого синдрома, у 54 % пациентов выявлено снижение сегмента ST, в 21 % случаев регистрировалась реперфузионная аритмия. Динамика снижения сегмента ST достоверно ассоциирована с изменениями кардиоспецифических ферментов в течение первых суток, степенью обструкции инфарктзависимой артерии. Однако неинвазивные критерии эффективности тромболитической терапии не могут быть использованы в качестве маркера восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии. Сочетание трех указанных выше неинвазивных критериев, свидетельствующих об успешном фибринолизе, в 18 % случаев сопровождается отсутствием кровотока в инфарктзависимой артерии (TIMI 0-1), у 54 % больных ассоциировано с неадекватным восстановлением кровотока (TIMI 2). Таким образом, для достижения адекватной реперфузии, минимизации риска геморрагических осложнений у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после успешной тромболитической терапии требуется выполнение коронароангиографии через лучевой доступ во временной интервал максимально приближенный к 3 часам с момента поступления пациента в стационар.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, успешный тромболизис, коронарная ангиография.

## STUDY OF NONINVASIVE THROMBOLYTIC THERAPY EFFICIENCY CRITERIA IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Lapin O.M.<sup>1</sup>, Mishlanov V.Y.<sup>2</sup>, Syromiatnikova L.I.<sup>2</sup>, Yunusov E.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State autonomous health Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital № 4", Perm, Russia (614107, Perm, Kim Str.2), e-mail: hosp4perm@mail.ru

<sup>2</sup>Perm State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya Str. 26), e-mail: rector@psma.ru

The requirement of modern guidelines for treatment of patients with myocardial infarction with elevation of ST segment when carrying out thrombolytic therapy includes the assessment of fibronolysis efficiency followed by immediate or delayed coronary angiography. This category of patients, when admitted to the hospital, underwent estimation of noninvasive criteria of prehospital thrombolysis efficiency followed by investigation of coronary blood flow by coronary angiography data. After performing thrombolysis, 83 % of patients had reduced pain syndrome, 54 % of patients – decreased ST segment, in 21% of cases reperfusion arrhythmia was registered. Dynamics of ST segment fall was reliably associated with the changes in cardiospecific enzymes during the first day, with the degree of infarct-dependent artery obstruction. However, noninvasive criteria of thrombolytic therapy efficiency can not be used as a marker of blood flow restoration in the infarct-dependent artery. Combination of all the three noninvasive criteria manifesting successful fibrinolysis in 18 % of cases is accompanied by absence of blood flow in the infarct-dependent artery (TIMI 0-1), in 54 % of patients it is associated with inadequate restoration of blood flow (TIMI 2). Thus, for the purpose of reaching an adequate reperfusion and minimization of risks of hemorrhagic complications in patients with myocardial infarction with elevated ST segment after successful thrombolytic therapy, it is necessary to carry out coronary angiography through the radial access during the period maximally approaching 3 hours from the moment of patient's admission to the hospital.

Key words: acute myocardial infarction, successful thrombolysis, coronary angiography.

Стратегической целью лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST)

является восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии. В соответствии с современными рекомендациями [3, 4, 5] при отсутствии возможности выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 минут реперфузионная терапия включает выполнение тромболитической терапии (ТЛТ) с последующим ЧКВ. На основании неинвазивных критериев оценки эффективности ТЛТ принимается решение о сроках проведения коронароангиографии (КАГ), незамедлительно – при безуспешной ТЛТ, в течение 3–24 часов – при успешном тромболлизисе. К неинвазивным критериям успешной фармакологической реперфузии относят купирование болевого синдрома, быстрое и устойчивое снижение амплитуды элевации сегмента ST на ЭКГ – на 50 % и более спустя 90–180 минут от начала тромболлизиса [1, 2], появление во время или через 90–180 минут после введения тромболитика реперфузионных аритмий. Учитывая, что рекомендуемое время оценки снижения сегмента ST равняется 90–180 минутам с момента выполнения ТЛТ, данный критерий становится малопригодным для его использования в момент доставки пациента в стационар. Также эффективная ТЛТ сопровождается ускоренной динамикой кардиоспецифических ферментов в течение 24 часов наблюдения [2], однако из-за временных параметров и этот признак не применим для принятия решения о проведении КАГ у больных с острым ИМспST.

**Целью нашей работы** была провести оценку эффективности догоспитальной ТЛТ на основании догоспитальной динамики неинвазивных критериев, исследовать их особенности в зависимости от уровня кровотока по данным КАГ у больных ИМспST.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 97 человек, из них 72 мужчины и 25 женщин. Средний возраст пациентов составил  $58,51 \pm 10,40$  года с достоверным ( $p=0,001$ ) преобладанием лиц старших возрастных категорий среди женщин  $64,80 \pm 10,82$  против  $56,32 \pm 9,37$  лет среди мужчин. Критериями включения в исследование было наличие у пациента инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, проведение догоспитальной ТЛТ тканевым активатором плазминогена – альтеплазой, коронароангиографии. Критерии исключения – наличие противопоказаний для выполнения ТЛТ.

В 57 % случаев некроз был локализован передней и латеральной стенками, при этом в 45 % случаев имел распространенный характер. У 43 % больных верифицирована локализация некроза на задней стенке. В 19 % случаев имел место повторный инфаркт миокарда. Оценка прогностического риска по шкале TIMI составила в целом по группе  $9,84 \pm 8,04$  балла с выявлением неблагоприятной динамики в группе женщин  $13,16 \pm 9,18$  против  $8,69 \pm 7,33$  баллов среди мужчин ( $p=0,009$ ), что обусловлено в первую очередь возрастными различиями. Вне зависимости от пола в 79 % случаев ИМ явился дебютом ишемической болезни.

На догоспитальном этапе диагноз ИМспST подтверждался характерной клинической

картиной, специфическими изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST до  $4,19 \pm 2,17$  мм, положительным тропониновым тестом. После установки диагноза ИМспST медицинским персоналом бригады скорой помощи выполнялась ТЛТ альтеплазой, также во всех случаях пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота  $255,93 \pm 17,96$  мг и 300 мг клопидогреля), внутривенно вводился гепарин в дозе  $4,05 \pm 0,66$  единиц.

Статистический анализ материала проведен при помощи программного пакета «Statistica 6.0». При обработке материала использованы непараметрические критерии, при сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни. Сравнение долей качественных признаков в исследуемых группах проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ . Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей характеризовал коэффициент Спирмена.

### **Результаты**

Время с момента возникновения симптомов до прибытия бригады службы скорой медицинской помощи (БССМП) составило в общей группе  $125,53 \pm 93,44$  минут. При этом в 29 % случаев время длительности симптомов не превышало 60 минут, у 26 % пациентов длительность болевого приступа к моменту прибытия бригады БССМП составила более 3 часов ( $253,88 \pm 84,93$  минут), что свидетельствует о необходимости санитарно-просветительской работы, разъяснения алгоритма действия в условиях развития болевого синдрома среди пациентов высокого и очень высокого риска. ТЛТ была начата через  $147,72 \pm 93,77$  минут с момента возникновения симптомов, оценка эффективности ТЛТ была выполнена сотрудниками БССМП в период, не превышающий 120 минут ( $81,29 \pm 43,50$  минут).

Исследование эффективности ТЛТ выявило, что у 83 % больных наблюдалось прекращение болевого синдрома (85 % мужчин против 76 % женщин, н/д). Снижение сегмента ST на 50 % и более зафиксировано в 54 % случаев (54 % мужчин и 56 % женщин, н/д). Реперфузионная аритмия в виде ускоренного идиовентрикулярного ритма, желудочковой экстрасистолии отмечена в 21 % случаев. В процессе госпитального наблюдения и оценки уровней общей КФК и ее МВ-фракции у пациентов с прекращением болевого синдрома отмечено статистически достоверное снижение уровня общей КФК через 24 часа  $550,3 \pm 429,1$  против  $681,8 \pm 327,7$  ед/л ( $p=0,045$ ). Динамика значений КФК-МВ носила однонаправленный, но статистически недостоверный характер  $47,43 \pm 32,3$  против  $57,25 \pm 26,51$  ед/л ( $p=0,08$ ). Важно отметить, что зависимости прекращения болевого синдрома от степени обструкции инфаркт-зависимой артерии по данным КАГ не выявлено.

Сравнение пациентов в зависимости от догоспитальной нормализации сегмента ST выявило различия по уровню КФК-МВ, исследованной через 24 часа с момента

госпитализации,  $55,46 \pm 34,01$  против  $44,11 \pm 28,68$  ед/л ( $p=0,046$ ) в группе пациентов с нормализацией сегмента ST. Также прослеживалась однонаправленная, но не ставшая статистически достоверной динамика общей КФК  $550,3 \pm 429,1$  против  $681,8 \pm 327,7$  ед/л (н/д). Анализ данных КАГ выявил превалирование обструктивного поражения в группе пациентов с отсутствием снижения сегмента ST, которое носило достоверный характер применительно к сужению среднего сегмента ПМЖА  $80,37 \pm 14,93$  против  $71,89 \pm 16,53\%$  ( $p=0,03$ ). Выявленные различия подтверждаются существованием зависимости между положительной динамикой снижения сегмента ST и уменьшением степени сужения ПМЖА ( $r=0,26$ ;  $p=0,029$ ).

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что прекращение болевого синдрома является мало специфическим признаком, а развитие реперфузионной аритмии мало чувствительным симптомом, которые не отражают восстановление кровотока по данным КАГ. При этом к факторам, способствующим купированию болевого синдрома, необходимо отнести начало комплексного медикаментозного лечения с применением нитратов, анальгетиков, а также эффект-плацебо в связи с прибытием БССМП. Динамика сегмента ST представляется более значимым критерием оценки эффективности ТЛТ, так как отсрочено коррелирует с повышенным уровнем МВ-фракции КФК, выраженностью обструкции ПМЖА.

При наличии стандартных признаков эффективной ТЛТ, учитывая увеличение риска постпункционных геморрагических осложнений после проведения ТЛТ, проведение КАГ было отсроченным и проводилось через  $6,48 \pm 3,48$  часов.

По данным КАГ у 69 % пациентов выявлено многососудистое поражение (3 и более артерии), а количество атеросклеротически измененных артерий составило в общей группе  $3,34 \pm 1,43$ , с недостоверным преобладанием тяжести многососудистого поражения коронарных артерий среди женщин  $3,56 \pm 1,29$  против  $3,26 \pm 1,47$  у мужчин. Отмечена слабая обратная связь между распространенностью атеросклеротического процесса и выраженностью элевации сегмента ST на догоспитальном этапе ( $r=-0,24$ ;  $p=0,02$ ), что может быть объяснено наличием эффекта прекондиционирования у пациентов с многососудистым поражением.

На основании данных КАГ в зависимости от оценки кровотока ТИМІ сформировано две группы. В первую группу ( $n=71$ ) вошли пациенты, у которых отсутствовал полноценный кровоток в инфарктсвязанной артерии (ТИМІ от 0 до 2). Вторая группа представлена 26 пациентами с оптимальным уровнем кровотока – ТИМІ 3. Важно отметить, что клиническая характеристика пациентов, динамика изменений ЭКГ на догоспитальном и госпитальном этапах в группах не различались. При этом отмечено достоверное увеличение общей креатининфосфокиназы и ее МВ фракции через 12 часов с момента поступления в стационар в группе, где проведение ТЛТ не сопровождалось 100 % восстановлением кровотока. Данная динамика закономерно отражает выраженную степень некроза на фоне неэффективной реперфузии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики кардиоспецифических ферментов, коагулограммы в зависимости от значений ТИМІ

КФК общая, ед/л	Группа 1 ТИМІ 0-2, (n=71)	Группа 2 ТИМІ 3, (n=26)	р
Исходно при поступлении	673,3±698,7	673,1±733,1	0,96
Через 12 часов	1871,3±1517,5	1545,1±1926,7	<b>0,036</b>
Через 24 часа	603,1±407,5	518,2±441,7	0,12
<b>КФК МВ, ед/л</b>			
Исходно при поступлении	61,6±61,7	74,8±85,6	0,83
Через 12 часов	168,2±114,3	134,6±162,9	<b>0,018</b>
Через 24 часа	50,1±33,0	47,7±28,7	0,74

Все пациенты первой группы были подвергнуты ЧКВ, из них 69 пациентам (97 % случаев) выполнено стентирование инфарктсвязанной артерии, двоим пациентам осуществлена баллонная коронарная ангиопластика.

Сопоставление неинвазивных критериев эффективности ТЛТ с данными КАГ выявило их малую клиническую значимость (таб. 2). Так не выявлено достоверных различий между наличием признаков эффективной ТЛТ и проходимость инфарктзависимой артерии. Обращает на себя внимание, что у 31 % пациентов при неэффективной по всем критериям ТЛТ по данным КАГ выявлено восстановление проходимости артерии. Однако более важным является то, что у 18 % пациентов при наличии всех критериев эффективной ТЛТ кровотоков по инфарктзависимой артерии отсутствовал!

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от оценки неинвазивных и инвазивных критериев эффективности ТЛТ

Признак	Доля пациентов от общей группы (n=97), %	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ 0-1, %	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ 2, %	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ 3, %
Все критерии отрицательны (ТЛТ неэффективна)	13,4	38,5	30,7	<b>30,7</b>
Положителен один	25,8	32,0	36,0	32,0

из критериев				
Положительны 2 критерия	49,5	20,8	22,9	56,2
ТЛТ эффективна по 3 критериям*	11,3	<b>18,1</b>	54,5	27,2

\*Примечание: неинвазивные критерии оценки ТЛТ – уменьшение болевого синдрома, элевации сегмента ST, возникновение реперфузионной аритмии. \*\* Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Оценка коронарного кровотока: TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока, TIMI 1 – частичное попадание контраста ниже окклюзии, TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, TIMI 3 – нормальный кровоток.

### **Выводы**

1. В соответствии с неинвазивными критериями догоспитальная ТЛТ была эффективна в виде купирования болевого синдрома у 83 % больных, у 54 % пациентов отмечено снижение сегмента ST, реперфузионная аритмия регистрировалась в 21 % случаев.
2. Взаимосвязи между купированием болевого синдрома, развитием реперфузионной аритмии и степенью повышения кардиоспецифических ферментов, выраженностью обструкции артерий по данным КАГ не выявлено. Динамика сегмента ST на догоспитальном этапе может рассматриваться в качестве косвенного критерия эффективности ТЛТ, так как ассоциирована с изменениями кардиоспецифических ферментов в течение первых суток, степенью обструкции инфарктзависимой артерии.
3. Неинвазивные критерии эффективности ТЛТ не могут использоваться в качестве маркера восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии. Так сочетание трех неинвазивных критериев, свидетельствующих об эффективности ТЛТ, у 18 % пациентов было ассоциировано с отсутствием кровотока по инфарктзависимой артерии, а в 54 % случаев сопровождалось неадекватным кровотоком (TIMI 2 балла).
4. У больных ИМспST после проведения успешной ТЛТ для оптимального сочетания польза/риск в виде адекватного восстановления коронарного кровотока – развития геморрагических осложнений целесообразно выполнение КАГ с применением лучевого доступа во временной интервал, максимально приближенный к 3 часам с момента поступления пациента в стационар.
5. Применение фармакоинвазивной стратегии требует открытия и внедрения в клиническую практику новых, ранних и высокочувствительных маркеров эффективного фибринолиза.

### **Список литературы**

1. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 [Электронный ресурс]. –[http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_bolnyh\\_ostрым\\_infarktomy\\_miokarda\\_s\\_podemom\\_segmenta\\_st\\_ekg/](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_ostрым_infarktomy_miokarda_s_podemom_segmenta_st_ekg/) (дата обращения 04.10.2014).
2. Руководство Европейского общества кардиологов. Болезни сердца и сосудов / [под ред. А.Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В, Серриуса]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480с.
3. Demosthenes G. Katriasis, Bernard J. Gersh, A. John Camm. Clinical Cardiology. Current Practice Guidelines. OXFORD Univesity Press. 2013. 737 p.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. 2012 [Электронный ресурс]. – <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/acs-st-segment-elevation.aspx> (дата обращения 04.10.2014).
5. ESC/EACTS Guidelines in myocardial revascularization. 2014 [Электронный ресурс]. – <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/percutaneous-coronary-interventions.aspx> (дата обращения 05.10.2014).

**Рецензенты:**

Зубарев М.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Щекотов В.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Пермь.